

Міністерство охорони здоров'я України
Український Центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ
МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА
ВИЗНАЧЕННЯМ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ**

Київ – 2013

Міністерство охорони здоров'я України
Український Центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

Директор Департаменту реформ
та розвитку медичної допомоги

МОЗ України



М. Хобзей

24. 12. 2013 р.

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ
МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА
ВИЗНАЧЕННЯМ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ**
(Методичні рекомендації)

(159.13/376.13)

Київ – 2013

Установа-розробник:

Буковинський державний медичний університет МОЗ України

Укладачі:

д.мед.н., професор Москалюк В.Д. – 0508269237

к.мед.н. Меленко С.Р. – 0505872612

к.мед.н., доцент Сорохан В.Д. – 0954356736

к.мед.н., доцент Рандюк Ю.О. – 0501002938

Рецензент: член-кор. НАМН України, д. мед. наук, професор М.А. Андрейчин

Головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності: «Інфекційні хвороби»

МОЗ України, д.мед.н., професор О.А.Голубовська

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.....	7
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ	8
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ, ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	11
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ, ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ.....	15
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ІЗ СУПУТНЬОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ.....	17
ВИСНОВКИ	20
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	21

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АРТ – антиретровірусна терапія
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ІФА – імуноферментний аналіз
КГ – кріоглобуліни
КГЕ – кріоглобулінемія
ПГЛ – персистуюча генералізована лімфаденопатія
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ФВ – фактор Віллебранда
CD – кластер диференціювання
CMV – цитомегаловірус
gp120 – глікопротеїн 120
gp24 – глікопротеїн 24
HSV $\frac{1}{2}$ – віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів
IgA, M, G – імуноглобуліни класу A, M, G

ВСТУП

Навряд чи в світі знайдеться патологія, що привертала б до себе стільки уваги, як ВІЛ-інфекція та СНІД. Україна на сьогодні за темпами розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції посідає одне з провідних місць серед країн Східної Європи. Майже 78% ВІЛ-інфікованих громадян України складають особи молодого, репродуктивного та працездатного віку – 15-49 років. Поширення ВІЛ-інфекції в Україні обумовлено соціальними чинниками – економічною нестабільністю, бідністю та безробіттям. Важкий економічний стан заважає проведенню ефективних заходів з протидії дедалі зростаючій загрози епідемії ВІЛ-інфекції в країні.

На сьогодні актуальним залишається пошук надійних прогностичних маркерів прогресування ВІЛ-інфекції та їх зв'язку із клінічними проявами захворювання, наявністю опортуністичних інфекцій, ефективністю антиретровірусної терапії тощо.

У хворих на ВІЛ-інфекцію спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що у поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно маніфестної стадії СНІДу – має характер системної патології. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Серед патогенетичних механізмів, які зумовлюють порушення гемостазу при ВІЛ-інфекції важливе місце має безпосереднє ураження ендотелію судин ВІЛ і збудниками опортуністичних інфекцій, які характеризуються цитотоксичним ефектом відносно клітин судинної стінки (цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С та ін.)

Не менш актуальною нині є синдромом кріопатії. Характерними клінічними проявами кріопатії є: відчуття похолодання кінцівок та тіла, набряк та акроціаноз шкіри кінцівок, свербіж, парестезії, порушення чутливості при контакті з холодним чинником, висипання (везикульозного, папульозного, геморагічного характеру), які найчастіше локалізуються на ногах, суха гангрена

пальців. До пізніх проявів синдрому кріопатії відноситься хронічна ниркова недостатність. У залежності від провідного механізму формування кріопатії запропоновані діагностичні критерії диференційної діагностики восьми видів цього синдрому. Необхідно розрізнити наступні кріопатичні синдроми: ІgЕ-залежний (реагіновий), неалергічний, гіпокомплементарний, гемолітичний, цитолітичний, лімфоцитотоксичний, кріофібриногенемічний, кріоглобулінемічний (моноклональний, поліклональний).

Лише диференційний підхід до діагностики кріопатії дає змогу вчасно виявляти цей вид імунопатології. Важливими моментами при її лікуванні є етіотропний підхід, що полягає у виключенні впливу кріофактора на організм людини, застосування патогенетичної терапії в залежності від виду синдрому кріопатії. При синдромі кріопатії утруднюється діагностика ВІЛ-інфекції.

На сьогодні не розроблені підходи до лікування синдрому кріопатії у хворих з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Зазвичай першорядне значення при ВІЛ-інфекції/СНІДі відводиться антиретровірусним препаратам і етіотропним середникам до збудників опортуністичних інфекцій. Однак, проблема полягає ще й в неоднорідності кріоглобулінемії.

Методичні рекомендації підготовлені на основі власного досвіду авторів, результатів бюджетної НДР «Ендотеліальна дисфункція та кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, медикаментозна корекція» (номер державної реєстрації 0111U006489 – прикладна, строки виконання: 2011-2013 рр.), проведених наукових досліджень та узагальнення даних інших науковців з діагностики та лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Наведено клінічно-патогенетичне обґрунтування переваг розробленого лікування перед традиційною (Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 "Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" та Наказ МОЗ України від 10.09.2010 № 766 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 № 551") антиретровірусною терапією без використання дипіридамолу.

Методичні рекомендації сприятимуть оптимізації діагностики стадійності, прогнозуванню перебігу ВІЛ-інфекції, а також удосконаленню лікування

хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутніми ендотеліальною дисфункцією та синдромом кріопатії.

Методичні рекомендації призначені для лікарів та лікарів-інтернів: інфекціоністів, загальної практики-сімейних лікарів.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції та синдрому кріопатії на тлі ВІЛ-інфікування нами обстежено 127 хворих та 30 практично здорових осіб на базі Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Усі пацієнти були розділені на дві групи: I – 93 особи (47 чоловіків і 46 жінок) віком від 19 до 44 років, які не отримували антиретровірусну терапію (АРТ); II – 34 хворих (19 чоловіків і 15 жінок) віком від 21 до 44 років, яким призначали АРТ першого ряду (зидовудин+ламівудин+ефавіренз). АРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4 менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам в IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів. Зазначені пацієнти перебували на АРТ не менше 3 міс. 36 хворих I групи і 16 – II отримували антиагрегант дипіридамолом по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз у 2 доби протягом 3 місяців. Через 3 місяці АРТ повторно встановлювали наявність кріоглобулінемія (КГЕ) у хворих.

35 представників I групи (37,6 %) перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 39 (41,9 %) – у II, 13 (14,0 %) – у III і 6 (6,5 %) – у IV. Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-у, а з III і IV – відповідно в 2-у досліджувані підгрупи. При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (згідно Наказу МОЗ України від 12.07.2010 № 551 "Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" та Наказу МОЗ України від 10.09.2010 № 766 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 № 551") у тому числі визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів. Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

21 представник II групи (61,8 %) перебував у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 9 (26,4 %) – у III і 4 (11,8 %) – у IV. Хворі з II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу склали 1-у, а з III і IV – 2-у підгрупи II групи.

У зразках сироватки крові усіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією методом ІФА кількісно визначали фактор Віллебранда, тромбомодулін та Е-селектин. Для ідентифікації тромбомодуліну та Е-селектину використовували тест-системи виробництва фірми Diaclone, а фактора Віллебранда – тест-системи виробництва фірми Shield Diagnostics. Вміст фактора Віллебранда розраховували у відсотках від стандартної проби за калібрівочною кривою.

Статистичний аналіз цифрових даних проводили з допомогою комп'ютерної програми „Microsoft Excel 2007”, з використанням критерію Ст'юдента та лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона. Значення $p < 0,05$ вважали статистично достовірними.

Вперше встановлено, що з прогресуванням ВІЛ-інфекції в абсолютній більшості хворих виявляється і феномен криопреципітації, причому для кожної клінічної стадії імунодефіциту притаманні криоглобуліни різних типів. Однак, з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) криоглобулінемічна криопатія діагностується винятково рідко.

Доведено, що за супутньої криоглобулінемії 2-го типу стандартна антиретровірусна терапія не тільки збільшує кількість $CD4^+$ -лімфоцитів й, очевидно, зменшує реплікацію вірусу, але й усуває криоглобулінемію в половини пролікованих.

У хворих на СНІД з криоглобулінемією 3-го типу застосування антиретровірусних препаратів (зидовудин+ламівудин+ефавіренз)??? менш ефективно та супроводжується частим приєднанням СНІД-асоційованих інфекцій.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ

ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ

Визначення концентрації вірусу в крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на даний час вважається одним із найважливіших критеріїв перебігу захворювання. Високий показник вірусного навантаження поряд зі

зниженням кількості $CD4^+$ -лімфоцитів є ранньою ознакою початку прогресування захворювання і поганою прогностичною ознакою. Так, вірусне навантаження більше 100 тисяч копій/мл передусє швидкому переходу хвороби в термінальну стадію із летальним наслідком. З іншого боку ефективна дія лікарських препаратів супроводжується зниженням вірусного навантаження. Істотне зниження рівня вірусного навантаження спостерігається у осіб, у яких латентна стадія триває максимально довго.

При визначенні обох показників - вірусного навантаження в плазмі та вмісту в крові $CD4^+$ -лімфоцитів - можна найбільш точно прогнозувати прогресування захворювання. Проте економічна малодоступність цих методів не дозволяє використовувати їх широко.

Існує ряд лабораторних показників, що дозволяють з тією чи іншою ймовірністю прогнозувати наближення маніфестних стадій ВІЛ-інфекції. До специфічних відноситься зменшення в крові рівня антитіл до структурних білків ВІЛ р24, гр41, р17 і р66, поява антигена р24.

У пізніх клінічних стадіях спостерігається поступове зменшення рівня антитіл класу IgG до білка р24, що свідчить про наближення термінальної стадії. Зникнення антитіл класу IgG до білка р17 при збереженні рівня антитіл до гр41 і гр120 є більш раннім індикатором прогресування хвороби.

До специфічних маркерів розвитку ВІЛ-інфекції відноситься антигенемія р24. Досліджено зв'язок між зниженим вмістом антитіл IgG до серцевинного (р24 і р17) білка ВІЛ та появою антигену р24 у сироватці крові. Антигенемія р24, зазвичай, реєструється в стадії вторинних захворюванні (III стадія) і є маркером прогресування клінічних проявів ВІЛ-інфекції. Концентрація антигену зростає у міру погіршення стану хворого. Кількісне визначення білка р24 необхідно для спостереження і прогнозування клінічного перебігу захворювання.

До практичного використання рекомендуються також неспецифічні маркери прогресування ВІЛ-інфекції:

1) зменшення значення індексу диференціювання Т-лімфоцитів. У фазі персистоючої генералізованої лімфаденопатії (ПГЛ) у 50% обстежених CD4/CD8 1,0 (норма 1,8-2,0),

2) підвищення вмісту антитіл класів IgA і IgG і зниження IgD у сироватці крові,

3) підвищення в сироватці крові концентрації β -2-мікроглобуліну. Цей білок в підвищених кількостях з'являється в сироватці крові при активації або посиленому розпаді лімфоцитів. Розвиток клінічної картини ВІЛ-інфекції супроводжується збільшенням концентрації β -2-мікроглобуліну до 3 мг/мл, в термінальній стадії - понад 5 мг/мл. Причому підвищення концентрації β -2-мікроглобуліну можна зареєструвати раніше, ніж зрушення в показнику CD4+ і CD8+-лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів, тромбоцитів і еритроцитів у ВІЛ-інфікованих людей. Концентрація β -2-мікроглобуліну у серонегативної особи становить $1,22 \pm 0,28$ мг/л, у серопозитивних ВІЛ-інфікованих у безсимптомній фазі - $1,98 \pm 0,40$ мг/л;

4) підвищення концентрації розчинного рецептора для інтерлейкіну-2 в сироватці крові. Концентрація розчинного рецептора для інтерлейкіну-2 в сироватці крові в нормі - 158 ± 19 од/мл.

У серонегативних споживачів ін'єкційних наркотиків ця концентрація зростає до 368 ± 35 од/мл, у серопозитивних осіб у безсимптомній фазі - до 609 ± 85 од/мл, у серопозитивних з персистоючої генералізованою лімфаденопатією - до 745 ± 79 од/мл.

Швидкому прогресуванню до термінальної стадії передують підвищення концентрації розчинного рецептора для інтерлейкіну-2 до 2200 од/мл; підвищення вмісту неоптерину (кофактора переносника водню) у сироватці крові та сечі, що є наслідком активації лімфоцитів і макрофагів під дією β -інтерферону. Однак способи визначення неоптерину доступні обмеженому колу практичних лабораторій;

5) визначення малонового альдегіду, каталази, целуроплазміну використовується для діагностики тяжкості перебігу ВІЛ-інфекції, що пояснюється накопиченням високотоксичних продуктів перекисного окислення

ліпідів на тлі пригнічення системи антиоксидатного захисту у ВІЛ-позитивних осіб.

Прогностичне значення має визначення показників у динаміці та періодичне виконання найбільш доступних та інформативних лабораторних тестів для об'єктивного прогнозування клінічного перебігу захворювання.

Необхідно відзначити, що перераховані зміни специфічних і неспецифічних показників відзначаються тільки у певній частини хворих ВІЛ-інфекцією.

Виходячи з наведеного, рекомендується відому класифікацію стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка для оцінки прогресування ВІЛ-інфекції передбачає використання тільки анамнестичних відомостей пацієнта та видимих клінічних проявів, доповнити додатковим врахуванням рівня тромбомодуліну і/або Е-селектину і/або фактора Віллебранда.

Результати власних досліджень свідчать, що у здорових людей значення тромбомодуліну коливається в межах (4,00-5,20) мкг/л, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції (5,21-10,50) мкг/л, при II - (10,51-14,00) мкг/л, при III - (14,01-18,50) мкг/л, при IV клінічній стадії - перевищує 18,50 мкг/л. У нормі значення Е-селектину коливається в межах (46,30-70,50) мкг/л, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції - (70,51-105,50) мкг/л, при II - (105,51-148,00) мкг/л, при III - (148,01-176,50) мкг/л, при IV клінічній стадії - перевищує 176,50 мкг/л. У здорових осіб значення фактору Віллебранда коливається в межах (120,00-150,00) %, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції - (150,01-196,50) %, при II - (196,51-210,00) %, при III - (210,01-228,50) %, при IV клінічній стадії - перевищує 228,50 %.

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ, ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯМ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Відома класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка розроблена експертами ВООЗ (2006 р.), і для характеристики прогресування хвороби передбачає опис кожної конкретної клінічної стадії у стандартних загальноприйнятих термінах. Так, I клінічна стадія - безсимптомна із нормальним рівнем повсякденної активності пацієнта; II - супроводжується

втратою ваги менше 10 % від початкової, а також мінімальними ураженнями зовнішніх покривів чи рецидивними інфекціями верхніх дихальних шляхів із нормальним рівнем повсякденної активності пацієнта; III – характеризується втратою ваги понад 10 % від початкової, тривалими діареєю і підвищенням температури тіла, тяжкими бактерійними інфекціями, пацієнт перебуває у ліжку менше 50 % денного часу; IV клінічна стадія – проявляється синдромом виснаження, комплексом опортуністичних інфекцій, пацієнт перебуває у ліжку більше 50 % денного часу тощо.

Така класифікація зручна для клініциста, оскільки дає змогу, враховуючи тільки анамnestичні відомості пацієнта та видимі клінічні прояви, охарактеризувати прогресування ВІЛ-інфекції. Такий опис може використовуватися для класифікації клінічних форм, для епідеміологічної звітності та характеристики прогресії захворювання у процесі лікування або при клінічних дослідженнях.

Недоліком відомої класифікації стадій ВІЛ-інфекції є недостатня інформативність за наявності клінічних проявів, притаманних для різних стадій, або за їх відсутності. Крім того, окремі показники («втрата маси тіла у %», «рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів», «епізод оперізувального герпесу протягом останніх 5 років», «тяжкі бактерійні інфекції») відносні та не точні. А кількість CD_4^+ -лімфоцитів – основний клінічний індикатор, який найінформативніше оцінює глибину патологічного процесу при ВІЛ-інфекції, – не можна використати на територіях з обмеженими ресурсами через відсутність дорогого лабораторного обладнання для встановлення цього показника у численній групі пацієнтів. Також на показник кількості CD_4^+ -лімфоцитів можуть впливати численні фактори, в тому числі лікарські засоби та інтеркурентні захворювання, що може змінювати прогностичну картину.

Також відомо, що хворі на ВІЛ-інфекцію часто помирають від порушень у системі гемостазу. Серед патогенетичних механізмів, які зумовлюють порушення гемостазу при ВІЛ-інфекції важливе місце має безпосереднє ураження ендотелію судин ВІЛ і збудниками опортуністичних інфекцій, які характеризуються цитотоксичним ефектом відносно клітин судинної стінки

(цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С та ін.). Доказом цього можуть бути дослідження, в яких виявляли ВІЛ в ендотеліальних клітинах з розвитком їх апоптозу. Також важливе значення відіграє імунodefіцит, який є невід'ємним супутником ВІЛ-інфекції.

Визначення специфічних маркерів, що при ураженні ендотелію виділяються в розчинній формі у кров'яне русло, можна вважати перспективним і альтернативним методом діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію.

При ВІЛ-інфекції/СНІДі закономірно зазнають суттєвих змін показники ендотеліальної дисфункції. Так, в міру прогресування ВІЛ-інфекції достовірно і пропорційно зростає рівень тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда.

Фактор Віллебранда, тромбомодулін та Е-селектин визначають у плазмі крові, яку забирають натще в пробірці з 3,8 % розчином натрію цитрату та центрифугують при 3000 об./хв. Для відділення плазми отримані зразки протягом 10 хв зберігають при температурі - 20 °С до проведення аналізу методом ІФА.

Значення цих показників у нормі та при різних стадіях ВІЛ-інфекції наведені в таблиці 1.

Виходячи з наведеного, рекомендується відому класифікацію стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка для оцінки прогресування ВІЛ-інфекції передбачає використання тільки анамnestичних відомостей пацієнта та видимих клінічних проявів, доповнити додатковим врахуванням рівня тромбомодуліну і/або Е-селектину і/або фактора Віллебранда.

У здорових людей значення тромбомодуліну коливається в межах (4,00-5,20) мкг/л, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції (5,21-10,50) мкг/л, при II – (10,51-14,00) мкг/л, при III – (14,01-18,50) мкг/л, при IV клінічній стадії – перевищує 18,50 мкг/л. У нормі значення Е-селектину коливається в межах (46,30-70,50) мкг/л, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (70,51-105,50) мкг/л, при II – (105,51-148,00) мкг/л, при III – (148,01-176,50) мкг/л, при IV клінічній стадії – перевищує 176,50 мкг/л. У здорових осіб значення фактору

Віллебранда коливається в межах (120,00-150,00) %, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (150,01-196,50) %, при II – (196,51-210,00) %, при III – (210,01-228,50) %, при IV клінічній стадії – перевищує 228,50 %.

Таблиця 1

Показники ендотеліальної дисфункції у здорових осіб і хворих на ВІЛ-інфекцію (M±m)

Показник	Здорові особи (контроль), n=30	Клінічні стадії ВІЛ-інфекції			
		I n=35	II n=60	III n=22	IV n=10
Тромбомодулін, мкг/л	4,83±0,35	6,25±0,29	12,27±0,38	16,33±0,36	19,48±0,40
Межі коливань	4,00-5,20	5,21-10,50	10,51-14,00	14,01-18,50	>18,50
Е-селектин, мкг/л	55,68±2,33	83,25±3,46	135,96±4,17	166,33±4,55	196,42±6,92
Межі коливань	46,30-70,50	70,51-105,50	105,51- 148,00	148,01- 176,50	>176,50
Фактор Віллебранда, %	144,50±5,30	184,45±5,10	205,60±3,33	217,10±5,50	242,50±6,50
Межі коливань	120,00-150,00	150,01- 196,50	196,51- 210,00	210,01- 228,50	>228,50

Шляхом додаткового врахування показників ендотеліальної дисфункції вдається точно ідентифікувати стадію ВІЛ-інфекції, що було підтверджено вмістом CD₄⁺ Т-лімфоцитів – загальноприйнятим класичним параметром, який найбільш інформативно оцінює глибину патологічного процесу при ВІЛ-інфекції.

Зазначений додатковий лабораторний критерій дає змогу домогтися суттєвого уточнення оцінки глибини імунодефіциту без залучення інших відносно складних і дорогих імунологічних обстежень (підрахунку вмісту CD₄⁺ Т-лімфоцитів).

Удосконалений метод діагностики стадійності при ВІЛ-інфекції/СНІДі з додатковим врахуванням показників ендотеліальної дисфункції, як окремо, так і разом, забезпечує вищу діагностичну точність і може знайти застосування в широкій медичній практиці.

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ, ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Фактором, що може поглиблювати ендотеліальну дисфункцію, є кріоглобулінемія. На сьогодні зібраний багатий матеріал стосовно участі кріоглобулінів у регуляції імунної відповіді. Встановлено, що частими причинами формування термолабільних білків є віруси імунодефіциту людини, гепатитів (передусім С), герпесів, цитомегалії, Епштейна-Барр та ін.

Кріопреципітати, які проявляють властивості імунних комплексів, мають здатність активувати комплемент, що зумовлює ушкодження ендотелію судин і розлади мікроциркуляції. Разом з тим, кріопатії можна розглядати не тільки як імунозалежне ускладнення лімфотропних вірусних інфекцій, але й як один з механізмів противірусного захисту, оскільки білкові комплекси здатні зв'язувати значну частину віріонів, частково інактивуючи їх.

Кріопатії можуть впливати на перебіг ВІЛ-інфекції передусім через здатність кріоглобулінів зворотно чи незворотно зв'язувати віріони. Так, кріопреципітати 2-го типу в силу своєї стабільності у периферичних судинах не розчиняються при наступному підвищенні температури. Вони частково зв'язують ВІЛ, і, виводячи його на «периферію», ймовірно дещо зменшують його реплікативну активність. У IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, очевидно, з настанням декомпенсації багатьох органів і систем організму частота реєстрації КГЕ знижується майже удвічі.

Для встановлення діагнозу кріоглобулінемічної кріопатії використовували клінічно-анамнестичні та лабораторні дані (визначення кріопреципітації, кріоглобулінів (КГ) у сироватці крові, встановлення типу кріоглобулінемії (КГЕ)). Проводили пошук анамнестичних даних, які свідчать про підвищену чутливість організму до холодового тригерного фактора.

Феномен кріопреципітації оцінюють візуально за наявністю осаду або

помутніння сироватки крові після інкубації її протягом 24 год після забору при температурі 4°C. Для встановлення типу КГ використовують методику гістерезисних кривих, принцип якої полягає у вираховуванні оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 37 °С (D₁) та після інкубації сироватки при 4 °С (D₂). Після ресуспендування кріопреципітату при 37 °С (D₃) його знову охолоджують до 4 °С (D₄). Аналогічний цикл повторюють ще раз (D₅ і D₆ відповідно, табл. 2.).

Таблиця 2

Критерії визначення типу КГ за показниками оптичної щільності сироватки крові

Різниця між показниками оптичної щільності у 1-му і 2-му циклах „охолодження-нагрівання”		Тип КГ
4 °С	37 °С	
<10 %	<10 %	1-й
>10 %	<10 %	2-й
>10 %	>10 %	3-й

Діапазон від 0,01 до 0,02 розцінювали як кріоглобулінемію I ступеня, від 0,02 до 0,04 – II, від 0,04 до 0,08 – III.

Так, при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції майже в половині пацієнтів виявляються кріоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип).

З прогресуванням ВІЛ-інфекції феномен кріопреципітації стає більш характерним: при II клінічній стадії кріоглобуліни 2-го типу виявляються в абсолютної більшості (66,7 %) ВІЛ-інфікованих осіб, а кріоглобуліни 3-го типу – майже в кожного третього (29,6 %).

При III клінічній стадії кріоглобуліни 2-го і 3-го типу наявні приблизно однаково часто в усіх хворих (44,4 і 55,6 % відповідно). З розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) кріоглобулінемічна кріопатія діагностується значно рідше

Виходячи з наведеного, методи прогнозування ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, які для оцінки передбачають використання тільки анамнестичних відомостей пацієнта, видимих клінічних проявів та показника кількості CD₄⁺-лімфоцитів, рекомендується доповнити додатковим врахуванням типів кріоглобулінемії.

Прогностичними факторами перебігу ВІЛ-інфекції та розвитку ускладнень є типи кріоглобулінемії: з прогресуванням хвороби домінуючі на початкових стадіях кріоглобуліни 2-го типу поступово замінюються кріоглобулінами 3-го типу та зникають в IV клінічній стадії, виявлення яких у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД є раннім, об'єктивним і дешевим скринінговим маркером приєднання СНІД-асоційованих інфекцій.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ ІЗ СУПУТНЬОЮ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ

Відома схема лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД (Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551 "Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" та Наказ МОЗ України від 10.09.2010 № 766 "Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 № 551"), яка передбачає використання комбінації антиретровірусних і патогенетичних препаратів. Такі етіотропні засоби (ті, що пригнічують збудника хвороби) перешкоджають синтезу вірусної ДНК-копії – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (азидотимідин, диданозин, зидовудин, ламівудин та ін.); блокують зворотню транскриптазу вірусу – ненуклеозидні інгібітори – (невірапін, іфавіренс); припиняють утворення повних віріонів із незрілих вірусних частинок – інгібітори вірусної протеази (індинавір, саквінавір, лопінавір/ритонавір).

Патогенетична терапія передбачає зміцнення імунної системи, особливо тих її ланок, які уражені вірусом. Саме так діють інтерлейкін-2, тактивін, тималін, імунофан, інтерферон, моноклональні антитіла.

Недоліком відомої лікувальної схеми є недостатня терапевтична ефективність при супутній кріоглобулінемії, оскільки вірус у складі імунних

кріопреципітатів – недосяжний для етіотропних препаратів, а імуностимулювальна терапія нерідко активізує інфекційний процес. До того ж така схема не передбачає впливу на термолабільні білки – кріоглобуліни, частою причиною формування яких є сам вірус імунодефіциту. Разом з тим, у складі кріопреципітатів блокується значна частина CD4⁺-лімфоцитів, які вибірково уражаються вірусом імунодефіциту людини, а різке зниження їх рівня є провідним фактором у патогенезі ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Взято до уваги те, що лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД вимагає призначення етіотропних (антиретровірусних, а при опортуністичних інфекціях – ще й антипротозойних, антибактерійних, протигрибкових) і патогенетичних середників (імунотропних, дезінтоксикаційних), а з метою зниження рівня кріоглобулінів та запобігання їх утворенню необхідне включення до такої терапії антиагреганту дипіридамолу. Завдяки цьому забезпечується доступ протівірусних препаратів до вірусу імунодефіциту у складі кріопреципітатів і вивільнення блокованих у них CD4⁺-лімфоцитів.

Результати власних досліджень свідчать, що включення антиагреганту дипіридамолу забезпечило часткове зниження рівнів тромбомодуліну, Е-селектину та фактора Віллебранда (ФВ) в 1-й і 2-й підгрупах до (8,66±0,49) і (14,25±0,85) мкг/л; (120,39±4,11) і (152,50±7,33) мкг/л та (181,29±5,81) і (204,33±13,68) % відповідно. Відсутність достовірної різниці з групою контролю не дає змоги говорити про повну нормалізацію зазначених показників, однак, свідчить про чітку тенденцію до зниження рівнів маркерів функції ендотелію. До такого висновку можна дійти, зіставивши наведені значення з відповідними показниками до лікування. Важливо, що таке порівняння вказує на достовірне ($p < 0,05$) зниження усіх аналізованих показників за винятком ФВ у 2-й підгрупі пацієнтів (у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції). При цьому зберігалася суттєва різниця між 2-ю і 1-ю підгрупами в межах однієї групи ($p < 0,05-0,02$). Вказаної різниці не було тільки між рівнем ФВ у 1-й (I і II клінічні стадії) і 2-й підгрупі (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) через 3 місяці симптоматичної терапії з додаванням дипіридамолу ($p > 0,05$).

Натомість у хворих, які перебували у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, на фоні АРТ разом з дипіридамолом, вже через 3 місяці рівень тромбомодуліну знизився до (6,50±1,50) мкг/л, а ФВ – до (173,62±14,15) %, що практично не відрізнялося від норми – відповідно (4,83±0,35) мкг/л і (164,50±6,30) %, ($p > 0,05$). Щоправда рівень Е-селектину в цій підгрупі пацієнтів та всі аналізовані показники у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (2-а підгрупа) характеризувалися такою ж чіткою тенденцією до зниження, попри відсутність їх нормалізації – зберігалася статистично значима різниця порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05-0,02$). Вважаємо за доцільне зауважити, що, очевидно, у разі більшої кількості осіб у цій підгрупі результат виявився б іншим.

Важливо, що, як і раніше, було встановлене достовірне зниження рівнів тромбомодуліну та Е-селектину порівняно з відповідним показником до лікування ($p < 0,05$). І тільки ФВ був менш чутливим показником стосовно достовірної різниці між значеннями 1-ї (II клінічна стадія) і 2-ї (III і IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції) підгрупи пацієнтів, які отримували тільки АРТ, або АРТ разом з дипіридамолом ($p > 0,05$), а також більш інертним порівняно зі значенням до лікування ($p < 0,05$).

Слід відзначити, що АРТ забезпечувала статистично достовірне зниження рівня тромбомодуліну у 2-й підгрупі хворих порівняно з відповідним показником в осіб, які лікувалися тільки симптоматичними середниками і дипіридамолом ($p < 0,05$). Таку ж вагому різницю встановили і стосовно вмісту Е-селектину в 1-й підгрупі хворих, які не отримували дипіридамолу, та в осіб обох підгруп, які лікувалися з використанням цього антиагреганту.

Доцільність одноразового прийому 2-добової дози препарату визначається даними досліджень, які свідчать про наявність рефрактерного періоду інтерфероніндукуючого ефекту дипіридамолу. Цей період становить 36-40 год після прийому чергової дози. Протягом зазначеного часу інтерферонова система пацієнта практично нечутлива до повторної стимуляції тим самим засобом.

ВИСНОВКИ

Запропонований діагностичний метод прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції/СНІДу, шляхом визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Зростання рівня показників ендотеліальної дисфункції у сироватці крові (тромбомодуліну, Е-селектину, фактору Віллебранда) дозволяє встановити рівень прогресування імунodefіциту та допомагає визначити клінічну стадію захворювання.

Прогностичними факторами перебігу ВІЛ-інфекції та розвитку ускладнень є типи кріоглобулінемії: з прогресуванням хвороби домінуючі на початкових стадіях кріоглобуліни 2-го типу поступово замінюються кріоглобулінами 3-го типу, виявлення яких у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД є раннім, об'єктивним і дешевим скринінговим маркером приєднання СНІД-асоційованих інфекцій.

Пропонується дипіридамолом по 75 мг одноразово на ніч, 1 раз на 2 доби протягом 3 місяців у комплексній антиретровірусній терапії хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, що сприяє суттєвому зменшенню проявів кріоглобулінемії 2-го типу та ендотеліальної дисфункції.

Встановлення закономірностей та особливостей зв'язку між показниками ендотеліальної дисфункції та ступенем тяжкості перебігу хвороби, наявністю опортуністичних захворювань дало можливість сформулювати нову концепцію прогресування даного захворювання та розробити новий напрямок прогнозування перебігу та терапевтичної корекції ВІЛ-інфекції. Впровадження результатів роботи в практику дозволить покращити якість життя хворих на ВІЛ-інфекцію.

Медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції покращить кровопостачання на рівні мікроциркуляторного русла та зменшить частоту ускладнень з боку серцево-судинної системи даної категорії хворих.

Скорочення фінансових витрат на лікування хворих на ВІЛ-інфекцію за рахунок часткової ліквідації феномена кріопреципітації.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to HIV infection / V. Agnello // Springer Semin. Immunopathol. – 2007. – V. 19, N 1. – P. 111-129.
2. Alpa M. Gli anticorpi anti-GM1 ed anti-solfatidi nelle Vasculiti sistemiche primitive, nel HIV e nella Crioglobulinemia mista: dosaggio sierico e correlazioni clinico-elettromiografiche / M. Alpa, B. Ferrero, R. Cavallo // G. Ital. Nefrol. – 2009. – V. 19, N 6. – P. 617-621.
3. Dammacco F. Antibodies to HIV in essential mixed cryoglobulinaemia / F. Dammacco, D. Sansonno // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – V. 87, N 3. – P. 352-356.
4. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R. The changes of thrombomodulin and von Willebrand factor in patients with HIV-infection/AIDS // Матеріали за VIII міжнародна научна практична конференція «Новината за напреднали наука - 2012», – Софія. – С. 32-35.
5. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Balaniuk I.V. Viral opportunistic infections in patients with HIV // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3; – С. 55-59.
6. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Balaniuk I.V., Vozna K.I. Clinical characteristics of the course of HIV infection with concomitant cryoglobulinemia // Буковинський медичний вісник. – №4. – 2012. – С. 112-116.
7. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Balaniuk I.V., Vozna K.I. Pharmacological correction of endothelial dysfunction in patients with HIV-infection/AIDS // Буковинський медичний вісник. – №4. – 2012. – С. 116-120.
8. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Balaniuk I.V. A shift of the endothelial dysfunction markers in patients with HIV-infection/AIDS under HAART // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 2; – С. 26-28.
9. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Vozna K.I. Clinical and epidemiological situation of HIV/AIDS in Bukovina // Materialy VII

- Mezinarodni vedecko-prakticka conference "Vedecky prumysl evropskeho kontinentu - 2011", – Praha. – С. 72-73.
10. Moskaliuk V.D., Sorokhan V.D., Melenko S.R., Vozna K.I. Current approaches to interpretation of laboratory criteria of severity and prognosis of HIV/AIDS // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – № 4. – С. 117-119.
 11. Андрейчин М.А. Діагностична цінність визначення Е-селектину в крові хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, В.В. Кубацький // Лаб. діагн. – 2007. – Т. 39, № 1. – С. 3-6.
 12. Барлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлет, Д. Галант. – ММНІВ, 2007. – 557 с.
 13. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 500 с.
 14. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / Антоняк С.М., Вовк А.Д. – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД». – Київ, 2006. – 71 с.
 15. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків / Наказ МОЗ України від 04.10.2006, № 658. - К., 2007. - 80 с.
 16. Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД – проблеми і перспективи / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 98-101.
 17. Меленко С.Р. Вірусні ко-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію / С.Р. Меленко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 2 (54). – С. 63-66.
 18. Меленко С.Р. Дисфункція ендотелію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // Посьдані інфекційні та паразитарні хвороби: Матер. Конгресу до 122-річчя від дня народження академіка Л. В. Громашевського (8-9 жовтня 2009 р.). – Чернівці, 2009. – С. 152-154.

19. Меленко С.Р. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 4. – С. 20-23.
20. Меленко С.Р. Клінічна характеристика ВІЛ-інфекції/СНІДу на Буковині / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // Сучасні інфекції. – 2010. – № 3. – С. 35-39.
21. Меленко С.Р. Клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції із супутньою ендотеліальною дисфункцією // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 12, № 3 (39). – С. 78-81.
22. Меленко С.Р. Особливості кріоглобулінемії при ВІЛ-інфекції / С.Р. Меленко // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 3. – С. 28-30.
23. Меленко С.Р. Перебіг кріоглобулінемії при антиретровірусній терапії ВІЛ-інфекції / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк, Ю.М. Лесюк // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 3. – С. 31-35.
24. Меленко С.Р. Способи визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / С.Р. Меленко, В.Д. Сорохан // Сучасні аспекти військової медицини: Збірник наукових праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 16. – Київ, 2010. – С. 271-275.
25. Меленко С.Р., Лесюк Ю.М. Медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих із ВІЛ-інфекцією/СНІДом // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – №1. – 2012. – С. 45-50.
26. Меленко С.Р., Москалюк В.Д. Спосіб діагностики стадійності при ВІЛ-інфекції/СНІДі / Реєстр галузевих нововведень. – № 36. – 2012. – С. 94-95.
27. Меленко С.Р., Москалюк В.Д., Білейчук Ю. Вплив дипіридамолу на перебіг кріопатії при ВІЛ-інфекції // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України "Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 316-317.
28. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД / Чернівці: Видавництво БДМУ, 2013. – 221 с.

29. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. Клінічна характеристика перебігу ВІЛ-інфекції із супутньою кріоглобулінемією // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – №3. – 2012. – С. 54-57.
30. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. Спосіб лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутньою кріоглобулінемією. Пат. 71143 Україна, МПК А61К 31/505; Заявник і патентовласник Буковинський держ. мед. ун-т. – № u201113103; заявл. 07.11.2011; опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13/2012.
31. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. Спосіб прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції. Пат. 75380 Україна, МПК (2012.01) А61В 10/00; Заявник і патентовласник Буковинський держ. мед. ун-т. – № u201206855; заявл. 05.06.2012; опубл. 26.11.2012, Бюл. № 22/2012.
32. Москалюк В.Д., Меленко С.Р. Сучасна діагностика стадійності ВІЛ-інфекції. – Укрмедпатентінформ. – Київ, № 45. – 2011.
33. Москалюк В.Д., Меленко С.Р., Баланюк І.В. Проблема лікування кріопатій при ВІЛ-інфекції // Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини “Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання: матеріали”, 30-31 травня 2012 року, м. Суми / ред. М.Д. Чемич, В.М. Козько, О.І. Сміян, Н.І. Ільїна, В.В. Захлебаєва, А.І. Піддубна. – Суми: Сумський державний університет, 2012. – 104 с.
34. Москалюк В.Д., Мироник О.В., Сорохан В.Д. Сучасні підходи до діагностики ВІЛ-інфекції та прогнозування перебігу захворювання // Materiały VII międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Europejska nauka XXI wiek a – 2011» 07 - 15 maja 2011 roku. – Przemysł I: “Nauka i studi”. – 2011. – С.29-33.
35. Москалюк В.Д., Сорохан В.Д., Меленко С.Р. Вдосконалення схеми лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД із супутньою кріоглобулінемією / Матеріали за ІХ міжнародна научна практична конференція «Бъдещите изследвания - 2013». – София: „Бял ГРАД-БГ”ООД. – С.94-96.

36. Москалюк В.Д., Сорохан В.Д., Меленко С.Р. Доцільність застосування антиагреганта дипіридамолу для корекції феномена кріопреципітації у хворих з ВІЛ-інфекцією/СНІД / Матеріали за ІХ міжнародна научна практична конференція «Бъдещите изследвания - 2013». – София: „Бял ГРАД-БГ”ООД. – С.92-94.
37. Щербінська А.М. Організаційні засади протидії епідемії ВІЛ-інфекції в Україні / А.М. Щербінська, І.С. Миронюк, О.В. Молчанець // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5-12.